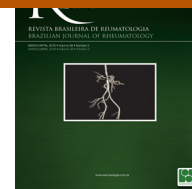




# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo de Revisão

# Contracepção para adolescentes com doenças reumáticas crônicas

Benito Lourenço<sup>a,\*</sup>, Katia T. Kozu<sup>b</sup>, Gabriela N. Leal<sup>c</sup>, Marco F. Silva<sup>b</sup>,  
Elisabeth G.C. Fernandes<sup>b</sup>, Camila M.P. França<sup>b</sup>, Fernando H.C. Souza<sup>d</sup>  
e Clovis A. Silva<sup>a,b,d</sup>

<sup>a</sup> Unidade do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Unidade de Reumatologia Pediátrica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Unidade de Radiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>d</sup> Divisão de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 9 de setembro de 2015

Aceito em 12 de junho de 2016

On-line em xxx

Palavras-chave:

Contracepção

Doença reumática crônica

Lúpus eritematoso sistêmico

Anticorpo antifosfolípide

Contracepção de emergência

## R E S U M O

A contracepção é uma questão importante e deve ser um motivo de preocupação em toda consulta médica de pacientes adolescentes e jovens com doenças reumáticas crônicas. Esta revisão narrativa discute métodos contraceptivos em adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome antifosfolípide (SAF), artrite idiopática juvenil (AIJ) e dermatomiosite juvenil (DMJ). Os métodos de barreira são seguros e todos os adolescentes com doenças reumáticas crônicas devem ser incentivados a usá-los. Os contraceptivos orais combinados (COC) são estritamente proibidos para pacientes com LESJ e SAF com anticorpos antifosfolípidos positivos. A contracepção reversível de ação prolongada pode ser incentivada e oferecida rotineiramente a paciente adolescente com LES e outras doenças reumáticas. As pílulas que contêm somente progestina são seguras na maior parte das doenças reumáticas, embora a principal preocupação relacionada com seu uso por adolescentes seja a baixa adesão em decorrência da irregularidade menstrual. As injeções de acetato de medroxiprogesterona de depósito a cada três meses são uma estratégia altamente eficaz de contracepção, embora o seu uso em longo prazo esteja associado à diminuição na densidade mineral óssea. Contraceptivos orais combinados ou outros contraceptivos hormonais combinados podem ser opções para pacientes com AIJ e DMJ. O levonorgestrel oral deve ser considerado como um método de contracepção de emergência para todas as adolescentes com doenças reumáticas crônicas, incluindo pacientes com contraindicação para COC.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondência.

E-mail: [benitol@uol.com.br](mailto:benitol@uol.com.br) (B. Lourenço).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.06.005>

0482-5004/© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Contraception for adolescents with chronic rheumatic diseases

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Contraception  
Chronic rheumatic disease  
Systemic lupus erythematosus  
Antiphospholipid antibody  
Emergency contraception

Contraception is an important issue and should be a matter of concern in every medical visit of adolescent and young patients with chronic rheumatic diseases. This narrative review discusses contraception methods in adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE), antiphospholipid syndrome (APS), juvenile idiopathic arthritis (JIA) and juvenile dermatomyositis (JDM). Barrier methods are safe and their use should be encouraged for all adolescents with chronic rheumatic diseases. Combined oral contraceptives (COC) are strictly prohibited for JSLE and APS patients with positive antiphospholipid antibodies. Reversible long-acting contraception can be encouraged and offered routinely to the JSLE adolescent patient and other rheumatic diseases. Progestin-only pills are safe in the majority of rheumatic diseases, although the main concern related to its use by adolescents is poor adherence due to menstrual irregularity. Depot medroxyprogesterone acetate injections every three months is a highly effective contraception strategy, although its long-term use is associated with decreased bone mineral density. COC or other combined hormonal contraceptive may be options for JIA and JDM patients. Oral levonorgestrel should be considered as an emergency contraception method for all adolescents with chronic rheumatic diseases, including patients with contraindication to COC.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A prevalência de doenças crônicas tem aumentado em todo o mundo.<sup>1</sup> Cerca de 20% dos adolescentes americanos (12 a 17 anos) têm uma doença crônica atual e 13% têm duas ou mais doenças crônicas.<sup>2</sup>

Adolescentes diagnosticados com doenças crônicas e incapacidades vivem mais tempo agora do que no passado. Esses indivíduos experimentam o entusiasmo da puberdade, do crescimento rápido, das alterações fisiológicas e geralmente estão envolvidos em processos de socialização, como qualquer outro adolescente. O manejo das doenças crônicas durante esse período especial constitui um grande desafio para o indivíduo, seu/sua família e a equipe de saúde.

A primeira relação sexual tem ocorrido em idades cada vez mais precoces em todo o mundo.<sup>3,4</sup> Os adolescentes que iniciam a atividade sexual mais precocemente tendem a ter mais parceiros sexuais e estão mais propensos à gravidez indesejada, uma vez que esse comportamento geralmente está associado à baixa frequência de uso de contraceptivos.<sup>4,5</sup>

Embora as taxas de gravidez na adolescência tenham diminuído significativamente na maior parte dos países durante as últimas décadas, uma grande quantidade de gestações ainda ocorre nessa faixa etária. Cerca de 16 milhões de adolescentes (15 a 19 anos) dão à luz todos os anos, aproximadamente 11% de todos os nascimentos em todo o mundo.<sup>6</sup> A *World Health Statistics* de 2014 mostra que a taxa de natalidade global média entre 15 a 19 anos é de 49 a cada 1.000 meninas.<sup>7</sup>

As adolescentes parecem estar em maior risco de desfechos adversos da gravidez, como baixo peso ao nascer e óbitos infantis.<sup>6,8-10</sup> Um estudo feito em múltiplos países, incluindo 124.446 mães com 24 anos ou menos, revelou que o risco de desfechos adversos permanece aumentado em adolescentes ( $\leq 19$  anos) em comparação com mães jovens após o controle

por país, estado civil, nível de escolaridade e paridade.<sup>10</sup> As gestações indesejadas podem terminar em aborto, que geralmente não são seguros nessa faixa etária.

A gravidez em adolescentes com doenças crônicas tem sido pouco estudada, embora seja uma importante questão na prática clínica. O desejo sexual está presente na juventude, independentemente da gravidade de uma possível doença crônica.<sup>11</sup> A gravidez também pode ser particularmente arriscada em adolescentes com doença ativa ou em uso de medicação teratogênica, o que torna a contracepção uma questão importante para essas mulheres.

Embora a contracepção na adolescência tenha se tornado uma importante questão de saúde pública, a maior parte dos médicos ainda não está consciente da necessidade de fornecer as informações corretas e apoiar a prevenção da gravidez.<sup>12</sup> A contracepção eficaz é particularmente importante para adolescentes com doenças crônicas, uma vez que as consequências de uma gravidez não esperada e indesejada podem ser devastadoras.

Na adolescente com doença autoimune crônica, a atividade da doença no momento da concepção e a presença de anticorpos antifosfolípidos (APL) são responsáveis pela maior parte das complicações. Surto de atividade da doença, pré-eclâmpsia e trombose costumam ser as complicações maternas em adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico (LES); a perda fetal, o parto prematuro e a restrição no crescimento intrauterino são as principais complicações fetais. Fármacos teratogênicos, como os agentes imunossupressores, exigem o uso de contraceptivos.<sup>13</sup>

É essencial que haja um entendimento claro dos melhores métodos contraceptivos disponíveis para adolescentes com condições crônicas para evitar gestações não planejadas. Portanto, pacientes adolescentes e jovens devem ser orientadas quanto a seu direito de receber cuidados confidenciais de saúde reprodutiva, orientações sobre saúde sexual e métodos

contraceptivos. A contracepção deve ser discutida em toda consulta médica com pacientes adolescentes e jovens. Um estudo recente mostrou que cerca de 30 a 55% das pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva com doenças inflamatórias crônicas relataram que as suas preocupações relativas ao planejamento familiar não foram adequadamente abordadas durante suas consultas médicas.<sup>14</sup>

Um estudo da base de dados da Cochrane revisou mais de 41 ensaios clínicos (incluindo mais de 95 mil adolescentes) e concluiu que a combinação de educação e promoção da contracepção foi muito bem sucedida em prevenir a gravidez em adolescentes.<sup>15</sup>

O mais recente *Youth Risk Behavior Surveillance* nos EUA relatou que 41% dos estudantes do ensino médio não usaram preservativo e 14% não usaram método contraceptivo durante a última relação sexual.<sup>16</sup> Portanto, o uso de uma pílula diária pode ser um desafio. Outra pesquisa relatou que as adolescentes têm uma probabilidade duas vezes maior de falhar em tomar uma pílula do que as mulheres com idade superior a 30 anos.<sup>17</sup>

Após a escolha do anticoncepcional, é obrigatório avaliar prospectivamente os possíveis eventos adversos e a adesão a essa estratégia. Essas são questões importantes e devem ser enfatizadas, especialmente em adolescentes com doenças crônicas.

Os Critérios de Elegibilidade para Uso de Contraceptivos (*Eligibility Criteria for Contraceptive Use*),<sup>18</sup> atualmente em sua 5ª edição (2015), é um documento publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que inclui evidências científicas para orientar a tomada de decisão sobre a segurança do uso de vários métodos contraceptivos em mulheres com mais de 60 condições médicas. Em 2010, o *Centers for Disease Control* (CDC) também publicou um documento para uso nos EUA que incluiu outras doenças não incluídas nas diretrizes da OMS, como cirurgia bariátrica, transplante de órgão sólido e outras doenças crônicas, como a doença inflamatória intestinal e a artrite reumatoide.<sup>19</sup> Ambos os documentos abrangem os métodos de planejamento familiar atuais.<sup>17,18</sup>

Ambas as diretrizes classificam os métodos contraceptivos para várias doenças em categorias que vão de 1 a 4: na categoria 1 o risco é mínimo ou inexistente para o uso do método contraceptivo; na 2 considera-se algum risco de saúde para o uso do contraceptivo mas ainda com benefício superior; a categoria 3 inclui riscos que normalmente superam os benefícios dos contraceptivos e há contraindicação formal na categoria 4.<sup>18,19</sup>

O objetivo deste artigo é revisar a contracepção para adolescentes com doenças autoimunes crônicas.

## Métodos

Foi feita uma revisão narrativa e uma série de pesquisas bibliográficas na base de dados Medline/PubMed em busca de artigos em inglês com foco na contracepção em adolescentes com doenças reumáticas. A estratégia de busca incluiu uma combinação de descritores de saúde e palavras-chave. Os termos de pesquisa usados foram “contracepção”, “adolescente”, “contraceptivo oral combinado”, “doenças autoimunes pediátricas”, “artrite juvenil idiopática” (AJI), “artrite reumatoide juvenil”, “lúpus eritematoso sistêmico juvenil” (LESJ),

### Tabela 1 – Dez princípios básicos para a escolha de uma estratégia contraceptiva adequada para adolescentes com doenças reumáticas crônicas

1. Considerar o adolescente com doença reumática crônica como um indivíduo com desejo sexual, moldado por sua condição e com direitos relacionados com a saúde sexual e reprodutiva
2. Respeitar os princípios bioéticos de privacidade no atendimento e confidencialidade das informações
3. Adotar uma estratégia de “dupla proteção” para a prevenção da gravidez e infecções sexualmente transmissíveis com preservativos
4. Considerar a eficácia prática de cada método anticoncepcional e compreender o uso típico do adolescente (e não o uso perfeito)
5. Considerar os critérios de elegibilidade de cada método para cada condição clínica e consultar as diretrizes existentes (OMS ou CDC)
6. Compreender os efeitos adversos dos métodos, da interação medicamentosa e de sua possível interferência na progressão da doença
7. Considerar a acessibilidade e disponibilidade de métodos contraceptivos no sistema de saúde e o custo do método.
8. Avaliar a atitude do adolescente em relação ao exercício de sua sexualidade, suas dúvidas e seus mitos
9. Incentivar a presença e a participação do parceiro e a existência da rede de apoio familiar e/ou social para a questão da contracepção
10. Desenvolver estratégias para o casal adolescente. Os profissionais da saúde são incentivados a ajudar na negociação do uso de contraceptivos por ambos os parceiros.

CDC, *Centers for Disease Control*; OMS, Organização Mundial de Saúde.

“lúpus eritematoso sistêmico de início na infância”, “síndrome antifosfolípídica” (SAF) e “dermatomiosite juvenil”. A pesquisa abrangeu de 1970 a 2015 e incluiu ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos com animais. Todos os artigos selecionados para o presente estudo eram de texto completo ou artigos de revisão.

A **tabela 1** inclui os princípios para a escolha de uma estratégia anticonceptiva adequada para adolescentes com doenças reumáticas crônicas.

## Contracepção para o lúpus eritematoso sistêmico juvenil

O LESJ é uma doença autoimune crônica que pode envolver qualquer sistema e pode levar a significativa morbimortalidade. Aproximadamente 15 a 20% dos pacientes com LESJ têm a doença antes dos 18 anos.<sup>20</sup> Os adolescentes sexualmente ativos com lúpus são de alto risco para gravidez. Além dos riscos psicossociais relacionados com a gravidez precoce na adolescência, os riscos para as mulheres com LESJ incluem recaídas e surtos de atividade da doença, complicações obstétricas e fetais e efeitos adversos dos medicamentos no desenvolvimento fetal.<sup>14</sup>

Uma coorte de mulheres com LESJ relatou um alto risco de gravidez não planejada, incluindo muitas pacientes em uso de medicamentos teratogênicos; 59% relataram não ter recebido aconselhamento contraceptivo no último ano e 53% usaram apenas métodos contraceptivos de barreira.<sup>21</sup>

A maior parte dos trabalhos sobre contracepção no LESJ assim como em outras doenças crônicas foi feita em adultos. Que se tem conhecimento, não há estudos de métodos contraceptivos para adolescentes com LESJ. Esse é um ponto

muito importante a se considerar, uma vez que adolescentes com LESJ têm um curso da doença mais grave do que o LES de início na idade adulta. Portanto, eles são propensos a desenvolver danos significativos em decorrência da doença, de comorbidades e de tratamentos.<sup>22-24</sup>

De acordo com as diretrizes da OMS e do CDC,<sup>18,19</sup> os métodos de barreira para contracepção masculina podem ser usados com segurança por pacientes com LES (categoria 1). O uso do preservativo deve ser reforçado a todos os pacientes do sexo masculino, especialmente aqueles em uso de agentes biológicos e imunossuppressores. No entanto, esses métodos têm altas taxas de falha quando usados como método contraceptivo único, especialmente em adolescentes.<sup>15</sup> Assim, é obrigatório indicar um método mais confiável em conjunto com os métodos de barreira para evitar a gravidez.

Em relação à terapêutica hormonal, uma das preocupações sobre os contraceptivos orais combinados (COC) para pacientes com LES é que o estrogênio parece desempenhar um papel importante na fisiopatologia do lúpus. O LES muitas vezes ocorre em adolescentes pós-púberes, fato que apoia a ideia de que o LES pode ser induzido pelo estrogênio. Na verdade, relacionam-se alguns efeitos autoimunes dos estrogênios *in vitro*, como a resistência aumentada dos linfócitos T à apoptose e níveis aumentados de linfócitos B autorreativos.<sup>25,26</sup>

Apesar da ampla utilização de COC, muitos médicos relutam em prescrever esse contraceptivo para mulheres com LES em decorrência da preocupação de que os estrogênios exógenos poderiam provocar piora na atividade do lúpus. Outra questão é que o estrogênio tem sido associado à trombose venosa e arterial.<sup>27</sup>

O Selenia (*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus-National Assessment*) estudou 183 pacientes adultos jovens com LES do sexo feminino, com 18 anos ou mais, com doença inativa ou estável. Os critérios de exclusão foram história prévia de trombose, positividade para anticorpos anticardiolipina ou anticoagulante lúpico e hipertensão arterial. Os COC não aumentaram a incidência de surtos graves ou leves/moderados quando comparados com o grupo placebo. Este estudo reforça a segurança do COC para um subgrupo de mulheres com LES que tinha doença leve e estável e sem anticorpos antifosfolípidos.<sup>28</sup>

Sanchez-Guerrero et al.<sup>29</sup> estudaram 162 mulheres adultas com LES em três grupos diferentes para avaliar a influência de métodos contraceptivos (COC, pílula com apenas progestágeno ou dispositivo intrauterino de cobre). Não houve diferenças entre esses grupos em relação à atividade da doença. Durante o estudo, quatro pacientes apresentaram eventos trombóticos, duas no grupo COC e duas no grupo pílula com apenas progestágeno.

A associação entre o uso de COC e a trombose venosa tinha sido relatada.<sup>30</sup> As diretrizes da OMS e do CDC sugerem que os COC, na presença de anticorpos antifosfolípidos, são estritamente proibidos para pacientes com LES (categoria 4). Por outro lado, para pacientes com LES, mesmo aquelas com trombocitopenia grave ou em tratamento imunossupressor, esse método é classificado como de categoria 2. É importante notar que, para todas as categorias de LES, as classificações são baseadas no pressuposto de que não há outros fatores de risco para doenças cardiovasculares e essa

classificação deve ser modificada na presença desses fatores de risco.<sup>18,19</sup> A prescrição de COC é contraindicada em caso de hipertensão arterial (sistólica > 160 ou diastólica > 100 mmHg) (categoria 3).<sup>18,19</sup>

As adolescentes com LES negativo para anticorpos antifosfolípidos, não fumantes, sem antecedentes pessoais nem familiares de trombose e com doença controlada, sem envolvimento renal, podem ser elegíveis para o uso de COC. Para minimizar o risco de eventos trombóticos, deve-se optar por uma formulação com baixo nível de estrogênio.<sup>31,32</sup> No entanto, a maior parte das adolescentes com lúpus não apresenta todas as características anteriores e, portanto, não são boas candidatas à contracepção com estrogênio e devem-se considerar outras opções.<sup>31,32</sup>

Em relação ao contraceptivo com progestágeno exclusivo, Mintz et al.<sup>33</sup> relataram o uso em pacientes com LES, de enantato de noretisterona intramuscular ou levonorgestrel oral. Esses contraceptivos foram considerados métodos aceitáveis, embora 30% das pacientes tenham experimentado hemorragias intermenstruais, o que levou à interrupção da medicação.<sup>33</sup> Além disso, Julkunen et al. também observaram altas taxas de interrupção (78%) do contraceptivo com apenas progestágenos (POP) em pacientes com LES em razão da fraca tolerância ginecológica, com sangramento vaginal.<sup>34</sup>

Um grande estudo retrospectivo com mais de 74 mil mulheres que receberam progestágenos revelou um risco aumentado de trombose. No entanto, o risco relativo foi muito maior em mulheres que usaram progestágenos em decorrência de qualquer outra indicação, mas não como método de contracepção.<sup>35</sup> Não há pesquisas que abordem o risco trombótico de métodos com somente progestágenos em populações de alto risco.

A OMS recomenda que o POP é seguro na maior parte dos pacientes com LES, mesmo na presença de trombocitopenia grave ou uso de fármacos imunossuppressores (categoria 2). Se uma paciente tem anticorpos antifosfolípidos positivos, o método é classificado como de categoria 3.<sup>18</sup> A principal preocupação relacionada com o uso por adolescentes é a baixa adesão em decorrência da irregularidade menstrual.

As injeções de acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) a cada três meses são um método contraceptivo altamente eficaz. No entanto, observou-se que o uso em longo prazo de DMPA está associado a redução na densidade mineral óssea (DMO), embora sem associação conhecida com riscos de fratura. A diminuição na densidade mineral óssea em adolescentes saudáveis pode não ser clinicamente significativa; contudo, para uma adolescente com lúpus, que têm um risco aumentado de osteopenia em decorrência da doença propriamente dita ou do uso crônico de glicocorticoides, pode ser uma preocupação.<sup>32</sup> A suplementação de cálcio e vitamina D é necessária para adolescentes em uso de DMPA.<sup>36</sup>

Mais recentemente, um dispositivo implantável com etonogestrel (implante subdérmico), outro método contraceptivo com apenas progestágeno pode ser uma opção para pacientes com LES. Descrevem-se irregularidades menstruais, embora esse implante não pareça ter efeito sobre a DMO. Esse método é classificado na diretriz da OMS com a mesma categoria do DMPA.

Os anticoncepcionais reversíveis de ação prolongada (LARC) incluem os dispositivos intrauterinos (DIU) e o



implante subdérmico. Embora esses métodos sejam considerados algumas das estratégias mais eficazes de contracepção reversível, tradicionalmente não são oferecidos rotineiramente à população adolescente. Esse conceito, no entanto, tem sido modificado nos últimos anos. Aproximadamente 4,5% das meninas americanas de 15 a 19 anos usam algum desses métodos, a maior parte delas DIU.<sup>37</sup> Recentemente, o *American College of Obstetricians and Gynecologists*, a *American Academy of Pediatrics*, o CDC e a OMS indicaram a potencial impacto da adoção desses métodos no controle de gestações não planejadas e apontaram a sua segurança e a ausência de repercussões sobre a fertilidade das mulheres.<sup>38</sup>

Além dos benefícios da contracepção, o uso de LARC garante ótimas taxas de adesão, um parâmetro importante a ser considerado, particularmente em adolescentes com doenças crônicas. Estudos têm demonstrado altos índices de continuidade no uso desses métodos, que superaram 85% em 12 meses, tanto em mulheres mais jovens quanto de mais idade.<sup>39</sup> Esse método combinado ao uso de preservativos também é relevante na redução do risco de doenças sexualmente transmissíveis e infecção por HIV. A evidência atual é que o DIU é seguro. O risco relativo de doença inflamatória pélvica é aumentado apenas nos primeiros 20 dias após a inserção do dispositivo e iguala-se à população geral após esse período.<sup>40</sup> O DIU com progesterona pode diminuir o risco de doença inflamatória pélvica, por causa do espessamento do muco cervical e do afinamento do endométrio. Não foram observadas infecções pélvicas em pacientes adultos com LES, nem complicações hemorrágicas com esse método.<sup>29,34</sup>

De acordo com a OMS, o benefício do uso do DIU de cobre (DIU-Cu) e DIU de levonorgestrel (DIU-LNG) em mulheres com LES sob tratamento imunossupressor normalmente excede os riscos (categoria 2), exceto para os pacientes com trombocitopenia grave (categoria 3 para DIU-Cu e 2 para DIU-LNG). O DIU-LNG é de alto risco para pacientes com anticorpos antifosfolípides (categoria 3).<sup>18</sup>

Portanto, os médicos devem considerar a contracepção reversível de duração prolongada e altamente eficaz, como implantes e dispositivos intrauterinos, para adolescentes com LES apropriadamente selecionadas.

### Contracepção para síndrome antifosfolípida

A SAF é um distúrbio autoimune caracterizado pela presença de anticorpos antifosfolípides e trombose. Pode ocorrer como uma entidade clínica isolada ou em associação a outras doenças, principalmente o LES.

Lakasing et al.<sup>41</sup> encontraram sete episódios trombóticos em 32 usuárias de COC (22%) em mulheres não grávidas com SAF, sem quaisquer fatores de risco adicionais. Isso é mais de duas vezes o risco de trombose em mulheres não grávidas com SAF, sem quaisquer fatores de risco adicionais. Esses dados sugerem que as mulheres com SAF não devem usar essa forma de contracepção.

Alguns autores observaram uma prevalência aumentada de anticorpos antifosfolípides (APL) em mulheres saudáveis durante o tratamento com COC, predominantemente à custa da IgG anti- $\beta$ 2 glicoproteína I.<sup>42</sup>

Em um estudo randomizado feito por Sanchez-Guerrero et al.,<sup>29</sup> as mulheres que usaram contracepção combinada

ou oral com apenas progestágeno tiveram a mesma taxa de trombose (duas de 54 pacientes em cada grupo), e todas as quatro pacientes com trombose tinham baixos títulos de anticorpos antifosfolípides.<sup>29</sup> Asherson et al.<sup>43</sup> descreveram 10 pacientes com APL que desenvolveram complicações vasculares enquanto usavam COC.

A SAF é uma condição pró-trombótica bem caracterizada. No entanto, a capacidade dos médicos de prever o risco de fenômenos tromboembólicos para um indivíduo positivo para anticorpos antifosfolípides assintomático ainda é limitada. A associação entre as altas doses de estrogênio e o tromboembolismo venoso é conhecida há décadas; alguns estudos mostram que se acredita que o estrogênio e a progesterona sejam importantes na patogênese da trombose arterial.<sup>27,31,32</sup> Portanto, o uso de COC exerce um efeito aditivo sobre o risco de trombose nessas pacientes, muitas delas podem não estar cientes de seu fenótipo genético. A combinação de anticorpos antifosfolípides e fatores de risco pró-trombóticos genéticos aumenta o risco de trombose. Mesmo com esse aumento no risco, o rastreamento de rotina em pacientes sem antecedentes pessoais ou familiares de trombose antes de iniciar o uso de COC não é recomendado.<sup>18</sup> É razoável supor que a frequência de trombose em mulheres que tomam contraceptivos hormonais seja aumentada se já houver uma predisposição à doença tromboembólica, especialmente em mulheres com trombofilias subjacentes (congenitas ou adquiridas) e fatores de risco adicionais.

Outros fatores de risco para eventos arteriais, como enxaquecas complicadas, aterosclerose ou hiperlipidemia, podem ser aumentados em pacientes com LES com anticorpos antifosfolípides e também podem aumentar o risco de acidente vascular encefálico ou infarto agudo do miocárdio. Como resultado, expressou-se preocupação substancial em relação à prescrição de COC para essas mulheres. Parece razoável evitar os COC em todas as pacientes com anticorpos antifosfolípides positivos.<sup>43-46</sup>

Fez-se uma revisão sistemática e metanálise recente para avaliar o risco de eventos tromboembólicos venosos associados ao uso de contracepção com apenas progestágeno. O risco relativo ajustado de um episódio de tromboembolismo venoso para usuárias versus não usuárias de um contraceptivo com apenas progestina foi de, com base no modelo de efeitos aleatórios, 1,03 (IC 95% 0,76 a 1,39). A análise de subgrupos confirmou que não houve associação entre o risco de tromboembolismo venoso e o POP ou um dispositivo intrauterino com progestágeno.<sup>46</sup>

As diretrizes da OMS consideram o uso de contraceptivos com apenas progestágeno para o LES como categoria 3 para pacientes positivas para anticorpos antifosfolípides, semelhantemente às diretrizes do CDC.<sup>18,19</sup>

O DMPA poderia ser uma opção terapêutica ao COC em adolescentes com anticorpos antifosfolípides, uma vez que contraceptivos com apenas progestágeno estão associados a um menor, se não ausente, risco de doença tromboembólica venosa.<sup>47</sup> O DMPA pode causar osteoporose reversível e a fertilidade pode ser tardia após a sua descontinuação. A diretriz da OMS considera o início ou a continuação do DMPA para o LES como categoria 3 para pacientes positivas para anticorpos antifosfolípides.<sup>18</sup> Do mesmo modo, as diretrizes do CDC consideram como categoria 3 o início de DMPA para indivíduos

**Tabela 2 – Recomendações de métodos contraceptivos e níveis de evidência para pacientes com doenças reumáticas crônicas**

Doença reumática	Primeira sugestão Método de barreira (preservativo masculino ou feminino) mais	Segunda sugestão Método de barreira (preservativo masculino ou feminino) mais	Comentário
LES negativo para anticorpos antifosfolípides (APL)	DIU com cobre (A) <sup>29,31</sup> DIU liberador de levonorgestrel (C) <sup>18,38</sup>	Contraceptivo oral combinado ou pílulas com apenas progestina para doença estável com atividade leve (A) <sup>28,29,31</sup> ou DMPA (C) <sup>13</sup>	Nos “acidentes contraceptivos” em risco de gravidez (falha no uso), indica-se a contracepção de emergência (NS)
LES positivo (ou desconhecido) para APL/síndrome antifosfolípídica	DIU com cobre (NS) ou DIU liberador de levonorgestrel (C) <sup>18</sup>	Pílulas com apenas progestágeno (B) <sup>31,46</sup> ou DMPA <sup>48,49</sup>	
LES com trombocitopenia grave	DIU liberador de levonorgestrel (C) <sup>18</sup>	Contraceptivo oral combinado para a doença leve de atividade estável (NS)	
Outras doenças (artrite idiopática juvenil, dermatomiosite juvenil)	Contraceptivo oral combinado ou outro contraceptivo hormonal combinado (NS)	Contraceptivo reversível de ação prolongada (inclui DIU ou implante) (NS)	Nos “acidentes contraceptivos” em risco de gravidez (falha no uso), indica-se a contracepção de emergência (NS)

DIU, dispositivo intrauterino; DMPA, acetato de medroxiprogesterona de depósito; nível A, ensaios clínicos randomizados/metanálise; nível B, ensaio clínico não randomizado bem concebido; nível C, consenso/opinião de especialistas; NS, não há estudos.<sup>56</sup>

com LES positivos (ou situação desconhecida) para anticorpos antifosfolípides, assim como a continuação do método.<sup>19</sup>

Outros autores também relataram a segurança do DMPA para a contracepção em mulheres positivas para anticorpos antifosfolípides.<sup>48</sup> Além disso, as mulheres com SAF em uso de varfarina deveriam ter a ovulação suprimida com DMPA intramuscular para diminuir o risco de um corpo lúteo hemorrágico. Não foi observada reação hemorrágica local com esse contraceptivo quando foi usada essa via de administração.<sup>49</sup>

Observa-se uma diminuição notável no fluxo sanguíneo menstrual com o acetato de medroxiprogesterona e o sistema DIU liberador de levonorgestrel, o que pode ser particularmente benéfico em pacientes que receberam tratamento com varfarina.<sup>50</sup>

Em resumo, o uso de COC deve ser contraindicado em adolescentes com SAF, dado o aumento do risco trombótico. Compostos de progestágenos e DIU devem ser usados com cautela, principalmente em adolescentes em uso de anticoagulantes e com risco de redução na DMO.

### Contracepção em outras doenças reumáticas crônicas

Até o momento, não existem estudos sobre a segurança e eficácia da contracepção na população com artrite idiopática juvenil. Britto *et al.*<sup>51</sup> estudaram os comportamentos de risco de adolescentes, incluindo atividades sexuais, em 178 pacientes com doenças reumáticas de início pediátrico, 69% deles com AIJ; 60% das mulheres eram sexualmente ativas e 41% estavam em uso de preservativos como o único método contraceptivo.

Além disso, um estudo australiano recente mostrou taxas mais elevadas de morbidade materna, pré-eclâmpsia e hemorragia pós-parto em pacientes com AIJ.<sup>52</sup> Portanto, é de extrema importância informar sobre a necessidade de usar

métodos contraceptivos para evitar a gravidez não planejada. A artrite reumatoide (AR) foi adicionada como uma nova condição, específica no contexto dos EUA, na adaptação do CDC aos critérios de elegibilidade médica da OMS para o uso de anticoncepcionais.<sup>19</sup> De acordo com essa diretriz, o uso de contraceptivo hormonal combinado na artrite reumatoide (com ou sem terapia imunossupressora) é categoria 2. O CDC recomenda que os POP são seguros em pacientes com AR (categoria 1); o DMPA é considerado categoria 2/3 em pacientes em terapia imunossupressora. O LARC (DIU-LNG e Cu-DIU) é uma boa opção para pacientes com artrite reumatoide (categoria 1) que não estão em terapia imunossupressora; é considerado categoria 2 para a iniciação e categoria 1 para a continuação em pacientes sob terapia imunossupressora.<sup>19</sup> A AIJ não foi incluída nas diretrizes da OMS. Os pacientes com AIJ, especialmente sob terapia imunossupressora, podem, eventualmente, usar as recomendações contraceptivas para a artrite reumatoide. No entanto, serão necessários mais estudos sobre a segurança e eficácia da contracepção em pacientes com AIJ.

Relatou-se o risco de interrupção da gravidez e prematuridade em pacientes com miopatias inflamatórias.<sup>53</sup> No entanto, que se tem conhecimento, não foi feito estudo sobre a segurança e eficácia da contracepção na população com dermatomiosite juvenil. As diretrizes da OMS e do CDC não incluem a contracepção para pacientes com dermatomiosite.

### Contracepção de emergência

Embora os critérios de elegibilidade para a prescrição de métodos contraceptivos da OMS<sup>18</sup> e do CDC<sup>19</sup> discutam o uso de pílulas combinadas ou outros métodos hormonais para algumas condições clínicas, a contracepção de emergência (CE) não representa problema ao uso nessas condições..

A CE com levonorgestrel por via oral é um mecanismo bem compreendido, ética e tecnicamente legítimo para situações

**Tabela 3 – Métodos contraceptivos com contraindicação absoluta para adolescentes com doenças reumáticas crônicas**

Doença reumática	Método contraceptivo com contraindicação absoluta
LESJ com anticorpos antiosfólipides/síndrome antiosfólipídica positivo (ou desconhecido)	Contraceptivo oral combinado Adesivo contraceptivo combinado Anel vaginal contraceptivo combinado Contraceptivo injetável combinado
LESJ com trombocitopenia grave	Acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) Dispositivo intrauterino com cobre (iniciação) Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (iniciação)
Artrite idiopática juvenil Dermatomiosite juvenil	Nenhum
LESJ, lúpus eritematoso sistêmico juvenil.	Nenhum

de emergência, em que nenhum outro método de proteção foi usado. Não apresenta contraindicações médicas e, portanto, pode ser usado em adolescentes com doenças reumáticas crônicas, incluindo aquelas com contraindicação para o COC.<sup>54,55</sup>

A CE com levonorgestrel oral deve ser usada após o sexo desprotegido. É eficaz quando iniciada menos de 120 horas após a atividade sexual.<sup>54</sup> Para melhorar a adesão, indica-se o tratamento com levonorgestrel em dose única.

A **tabela 2** ilustra as recomendações de métodos contraceptivos e níveis de evidências<sup>56</sup> para adolescentes com doenças reumáticas crônicas.

A **tabela 3** mostra os métodos contraceptivos com contraindicação absoluta para adolescentes com doenças reumáticas crônicas.

## Conclusão

A adolescência é um período em que se consolida a identidade, desenvolve-se uma imagem corporal positiva, para estabelecer relações sociais e alcançar a independência e identidade sexual. Os médicos devem entender que ter uma doença reumática pediátrica, mesmo com deficiência, não impede os jovens de serem sexualmente ativos, engravidarem ou contraírem doenças sexualmente transmissíveis. A prevenção da gravidez na adolescência é complexa e dinâmica; a população de jovens com acesso a uma fonte confiável de informação, aconselhamento e apoio está mais bem preparada para exercer uma sexualidade saudável e responsável. Com base em nossa experiência e na melhor adesão de pacientes jovens, recomenda-se que a escolha contraceptiva para a doença reumática crônica deve ser prescrita por seus próprios reumatologistas e, eventualmente, com a supervisão de um ginecologista.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

Este estudo foi apoiado por subsídios da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp 2009/51897-5, 2011/12471-2 e 2014/14806-0 para CAS), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 302724/

2011-7 para CAS), Federico Foundation (para CAS) e Núcleo de Apoio à Pesquisa Saúde da Criança e do Adolescente da USP (NAP-CriAd) para CAS.

## REFERÊNCIAS

1. WHO. The adolescent with a chronic condition. 2007 [Acessado em 15 junho 2015]. Disponível em: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9789241595704/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241595704/en/).
2. National Survey of Children's Health. NSCH 2011/12. Data query from the Child and Adolescent Health Measurement Initiative, Data Resource Center for Child and Adolescent Health website. [Acessado em 7 junho 2015]. Disponível em: <http://childhealthdata.org/browse/survey/results?q=2473&r=1&g=448>.
3. Pires R, Araújo-Pedrosa A, Pereira J, Canavarro MC. Preventing adolescent pregnancy: biological, social, and political influences on age at first sexual intercourse. *J Primary Prevent*. 2014;35(4):239–54.
4. Oliveira-Campos M, Giatti L, Malta D, Barreto SM. Contextual factors associated with sexual behavior among Brazilian adolescents. *Annals of Epidemiology*. 2013;23:629–35.
5. Shafii T, Stovel K, Holmes K. Association between condom use at sexual debut and subsequent sexual trajectories: a longitudinal study using biomarkers. *Am J Public Health*. 2007;97:1090–5.
6. WHO. WHO Guidelines on Preventing Early Pregnancy and Poor Reproductive Outcomes Among Adolescents in Developing Countries. 2011 [Acessado 10 junho 2015]. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502214\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502214_eng.pdf?ua=1).
7. WHO. Adolescent Pregnancy. Fact Sheet 364 [accessado 5 julho 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs364/en/>.
8. Paranjthy S, Broughton H, Adappa R, Fone D. Teenage pregnancy: who suffers? *Arch Dis Child*. 2009;94:239.
9. Malabarey OT, Balayla J, Klam SL, Shrim A, Abenhaim HA. Pregnancies in young adolescent mothers: a population-based study on 37 million births. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25:98–102.
10. Ganchimeg T, Ota E, Morisaki N, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Zhang J, et al. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study. *BJOG*. 2014;121:40.
11. Greydanus DE, Pratt HD, Patel DR. Concepts of contraception for adolescent and young adult women with chronic illness and disability. *Dis Mon*. 2012;58:258–320.

12. Hartman LB, Monasterio E, Hwang LY. Adolescent contraception: review and guidance for pediatric clinicians. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2012;42:221-63.
13. Silva CA, Hilario MO, Febrônio MV, Oliveira SK, Almeida RG, Fonseca AR, et al. Pregnancy outcome in juvenile systemic lupus erythematosus: a Brazilian multicenter cohort study. *J Rheumatol*. 2008;35:1414-8.
14. Chacravarty E, Clowse ME, Pushparajah DS, Mertens S, Gordon C. Family planning and pregnancy issues for women with systemic inflammatory diseases: patient and physician perspectives. *BMJ Open*. 2014;4:e004081.
15. Oringanje C, Meremikwu MM, Eco H, Seu E, Meremikwu A, Ehiri JE. Interventions for preventing unintended pregnancies among adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD005215.
16. Kann L, Kinchen S, Shanklin SL, Flint KH, Kawkins J, Harris WA, et al., Center for Disease Control and Prevention. Youth Risk Behavior Surveillance — United States, 2013. *MMWR*. 2014;63:1-168.
17. Kost K, Singh S, Vaughan B, Trussel J, Bankole A. Estimates of contraceptive failure from the 2002 National Survey of Family Growth. *Contraception*. 2008;77:10-21.
18. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva OMS; 2015 [acessado em 15 junho de 2015]. Disponível em [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/Ex-Summ-MEC-5/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/Ex-Summ-MEC-5/en/).
19. Centers for Disease Control and Prevention. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. Adapted from the World Health Organization Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th edition. *MMWR* 2010;59 (No.RR-4): 1-86.
20. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1787-93.
21. Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, Schmajuk G, Gillis JZ, Chakravarty E, et al. Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: a gap in health care quality? *Arthritis Care Res*. 2011;63:358-65.
22. Silva CA, Hilário MO, Febrônio MV, Oliveira SK, Terreri MT, Sacchetti SB, et al. Risk factors for amenorrhea in juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE): a Brazilian multicentre cohort study. *Lupus*. 2007;16:531-6.
23. Tucker LB, Uribe AG, Fernández M, Vilá LM, McGwin G, Apte M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008;17:314-22.
24. Gormezano NW, Silva CA, Otsuzi CI, Barros DL, da Silva MA, Sallum AM, et al. Higher Prevalence and Distinct Features of Herpes Zoster Infection in Children than Adults with Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:905-7.
25. Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008;17:412-5.
26. Grimaldi CM. Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:456-61.
27. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:5298.
28. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2550-8.
29. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med*. 2005;353:2539-49.
30. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormonal Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: Results of international multicenter case-control study. *Lancet*. 1995;346:1575-82.
31. Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009;114:341-53.
32. Teshler MS, Whitaker A, Gilliam M, Wagner-Weiner L, Onel KB. Contraception for adolescents with lupus. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8:10.
33. Mintz G, Gutiérrez G, Delezé M, Rodríguez E. Contraception with progestagens in systemic lupus erythematosus. *Contraception*. 1984;30:29-38.
34. Julkunen HA, Kaaja R, Friman C. Contraceptive practice in women with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1993;32:227-30.
35. Vasilakis C, Jick H, Melero-Montes MM. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet*. 1999;354:1610-1.
36. Cromer BA, Scholes D, Berenson A, Cundy T, Clark MK, Kaunitz AM. Society for Adolescent Medicine. Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents - The Black Box warning: a position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*. 2006;39:296-301.
37. Finer LB, Jerman J, Kavanaugh MC. Changes in use of long-acting contraceptive methods in the United States, 2007-2009. *Fertil Steril*. 2012;98:893-7.
38. Mc Nicholas C, Peipert JF. Long-acting reversible contraception for adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24:293-8.
39. Peipert JF, Zhao Q, Allsworth JE, Petrosky E, Madden T, Eisenberg D, et al. Continuation and satisfaction of reversible contraception. *Obstet Gynecol*. 2011;117:1105-13.
40. Mohllajee AP, Curtis KM, Peterson HB. Does insertion and use of an intrauterine device increase the risk of pelvic inflammatory disease among women with sexually transmitted infection? A systematic review. *Contraception*. 2006;73:145-53.
41. Lakasing L, Khamashta M. Contraceptive practices in women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome: What advice should we be giving. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2001;27:7-12.
42. Vad S, Lakos G, Kiss E, Sipka S, Csorba R, Poka R. Antiphospholipid antibodies in young women with and without oral contraceptive use. *Blood Coag Fibrinolys*. 2003;14:57-60.
43. Asherson RA, Harris EN, Hughes GRV, Farquharson RG. Complications of oral contraceptives and antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 1988;31:575-6.
44. Choojitarom K, Verasertniyom O, Totemchokchyakarn K, Nantiruj K, Sumethkul V, Janwityanujit S. Lupus nephritis and Raynaud's phenomenon are significant risk factors for vascular thrombosis in SLE patients with positive antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol*. 2008;27:345-51.
45. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Lecompte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus—a meta-analysis. *Lupus*. 1997;6:467-73.
46. Manthas S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer A, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4944.



47. Tincani A, Nuzzo M, Lojacono A, Cattalini M, Meini A. Contraception in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:600–5.
48. Yamakami L, Serafini P, de Araujo D, Bonfá E, Leon E, Baracat E, Silva CA. Ovarian reserve in women with primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2014;23:862–7.
49. Yamakami LY, de Araujo DB, Silva CA, Baracat EC, de Carvalho JF. Severe hemorrhagic corpus luteum complicating anticoagulation in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2011;20:523–6.
50. Schaedel ZE, Dolan G, Powell MC. The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1361–3.
51. Britto MT, Rosenthal SL, Taylor J, Passo MH. Improving rheumatologists' creening for alcohol use and sexual activity. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:478–83.
52. Chen JS, Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, March LM. Pregnancy outcomes in women with juvenile idiopathic arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1119–25.
53. Vancsa A, Ponyi A, Constantin T, Zeher M, Dankó K. Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatol Int*. 2007;27:435–9.
54. American Academy of Pediatrics. Committee on Adolescence. Emergency contraception. *Pediatrics*. 2012;130:1174–82.
55. Armstrong C. ACOG Recommendations on Emergency Contraception. *Am Fam Physician*. 2010;82:1278. Free preview. AAFP members and paid subscribers: log in to get free access. All others: purchase online access.
56. Hadorn DC, Baker D, Hodges JS, Hicks N. Rating the quality of evidence for clinical practice guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:749–54.